

## *Helicobacter pylori*에 의한 세포독성 및 Interleukin-8 생성에 미치는 생약혼합물의 영향

권동렬 · 채 감 · 손윤희<sup>1</sup> · 남경수<sup>1,\*</sup>

상해 중의약대학 중의내과, <sup>1</sup>동국대학교 의과대학 약리학교실 및 난치병한양방치료연구소

### Inhibitory Effect of Medicinal Plant Extract on Cell Toxicity and Interleukin-8 Production Induced by *Helicobacter pylori*

Dong-Yeul Kwon, Cai Gan, Yun-Hee Shon<sup>1</sup> and Kyung-Soo Nam<sup>1,\*</sup>

Department of Internal Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, People's Republic of China, <sup>1</sup>Department of Pharmacology, College of Medicine and Intractable Disease Research Center, Dongguk University, Kyongju 780-714, Korea

**Abstract** – The effects of *Helicobacter pylori* and medicinal plants extract (Leweifang) on the viability and interleukin(IL)-8 production of gastric epithelial cell were investigated. Cells viability was significantly decreased when they incubated with *H. pylori* or *H. pylori* toxin. Co-incubation with Leweifang increased *H. pylori* or *H. pylori* toxin-inhibited cell growth in a concentration-dependent manner. The production of IL-8 was greatly increased in *H. pylori*-infected KATO III gastric epithelial cells in a concentration- and time-dependent manner. The increased production of IL-8 was significantly inhibited by Leweifang (1,000~5,000 µg/ml). These results indicate that Leweifang has protective effect on *H. pylori*-inhibited cell growth and *H. pylori*-induced gastric mucosal cell inflammation by suppressing the production of inflammatory cytokine (IL-8) from gastric epithelial cells.

**Key words** – *Helicobacter pylori*, cell viability, interleukin-8, medicinal plant extract

*Helicobacter pylori* 감염은 만성위염, 소화성 궤양의 주요 발병요인이며 이 균에 의한 장기간의 감염은 위암의 발병 원인으로도 알려져 있다. 이러한 감염에 의한 다양한 임상이나 병리적인 현상은 균 자체와 감염자의 특징적 요인에 의해 나타난다고 보고되었다.<sup>1)</sup> 감염환자의 위점막은 위세포 점액의 손실, 세포괴사나 탈락 등으로 나타나는 급성, 만성적 염증과 상피세포의 변성현상이 나타나는데, 상피세포의 손상은 균의 분비물질에 의한 직접적인 영향으로 일어나거나 *H. pylori*에 의한 염증반응의 결과로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 균의 독성요인이 점막의 염증과 상피세포의 손상에 관여하는 것으로 확인되었으며, 특히 cytotoxin-associated protein(Cag A)와 vacuolating cytotoxin(Vac A)이 *H. pylori* 감염환자의 상피세포에 독성 효과가 있으며<sup>3)</sup> 소화성 궤양에 관여하는 것으로 증명되었다.<sup>4)</sup>

한편 *in vivo*에서 *H. pylori*에 의한 위 감염은 점막에서의

interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8과 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  등의 사이토카인 생성을 유도하며,<sup>5,6)</sup> Mai 등<sup>7)</sup>은 *in vitro*에서 *H. pylori*에서 추출한 항원이 단핵세포와 중성구에 대한 화학주성(chemotactic) 활성이 있다고 보고하였다. 또한 *H. pylori* 구성성분이 porin과 lipopolysaccharide가 polymorphonuclear leukocytes의 사이토카인 생성을 자극하는 것이 증명되었다.<sup>8,9)</sup>

IL-8은 단핵구, 섬유아세포, 내피세포와 상피세포에서 분비되며 주작용은 polymorphonuclear leukocytes나 중성구를 활성화시키는 염증 유발인자로서, *H. pylori* cytotoxin 양성 균주는 배양한 위세포에서 cytotoxin 음성 균주보다 더 많은 IL-8을 분비한다고 보고되었다.<sup>10)</sup> 그러므로 *H. pylori* 감염에 의한 위 상피세포의 IL-8 생성으로 감염된 조직에서의 중성구와 림프세포의 지속적인 유입이 일어나고, 이는 감염에 의한 면역병리에 중요한 역할을 한다. 따라서 본 논문에서는 *H. pylori* 감염과 관련된 위장병 치료에 효과가 있다고 알려진 생약혼합물, 약위방(藥胃方, Leweifang, 이하 LWF

\*교신저자(E-mail) : namks@dongguk.ac.kr

로 약함)이 *H. pylori*에 의한 위암세포주 KATO III의 세포 독성과 IL-8 생성에 미치는 영향을 연구하였다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 본 실험에 사용한 생약은 중국 상해중의약대학 내과에서 그 표준품을 제공받아 실험에 사용하였으며 LWF를 구성하는 생약은 포공영(*Taraxaci Herba cum Radix*), 단삼(*Salviae Radix*), 봉출(*Zedoariae Rhizoma*), 당귀(*Angelicae gigantis Radix*), 백출(*Atractylodis Rhizoma alba*), 복령(*Hoelen*), 감초(*Glycyrrhizae Radix*), 황련(*Coptidis Rhizoma*), 반하(*Pinelliae Tuber*)이다.

**시약** - RPMI 1640 medium, carbol fuchsin, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT), proteinase K, bovine serum albumin(BSA)는 Sigma(St. Louis, MO, USA)에서, human IL-8 immuno assay kit는 R & D(Minneapolis, MN, USA)에서 구입하였고, bacto agar, brucella broth는 Difco(Detroit, MI, USA)에서, fetal bovine serum(FBS)은 Jeil Biotechnology Institute(Daegu, Korea)의 제품을 사용하였다. 기타 시약은 세포배양용 및 특급 시약을 구입하여 사용하였다.

**시료 조제** - 약위방의 생약과 정제수의 비율을 1:4로 가한 뒤 rotary evaporator에서 3시간 전탕하여 추출하고 여과한 후 4°C, 2,500 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 상층액을 감압농축하여 저온에서 24시간 방치하여 membrane filter(0.22 µm, Whatman, Germany)로 여과하고 동결 건조하였다.

**세포배양** - 한국세포주은행(KCLB)에서 분양받은 위암세포 KATO III를 10% fetal bovine serum과 penicillin G(25 unit/ml), streptomycin(0.25 µg/ml)이 포함된 RPMI 1640을 배양액으로 하여 CO<sub>2</sub> 배양기(5% CO<sub>2</sub>, 37°C)에서 배양하였다. 이 세포는 액체질소의 기체상태(-150°C)에 보존해 두었다가 같은 passage 번호를 가진 세포를 실험에 사용하였다.

***H. pylori* 배양** - *H. pylori* 60190(ATCC 49503)은 ATCC에서 구입하였다. *H. pylori*를 10% FBS와 vancomycin(10 µg/ml), colistin(300 unit/ml)과 amphotericin B(2.5 µg/ml)이 첨가된 brucella broth 한천배지에 접종하여 37°C와 10% CO<sub>2</sub> 조건에서 배양하여 멸균된 면봉으로 균체를 모아 실험에 이용하였다. 고체배지에서 얻은 *H. pylori*를 10% FBS가 첨가된 brucella broth 배지에 접종하고, 혼합가스(10% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub>)로 충전된 jar(microaerobic environment, Difco, USA)를 사용하여 37°C, 120 rpm 조건에서 배양하여 실험에 이용하였다. 본 실험에 사용한 균은 그람염색법으로 그람음성 간균의 형태를 관찰하고 매번 oxidase, catalase 및

urease 양성임을 확인하고 실험을 진행하였다.

***H. pylori* toxin 제조** - *H. pylori* toxin 제조는 Leunk 등<sup>11)</sup>의 방법을 수정하여 실시하였다. 즉, 액체배지에서 72시간 배양하여 얻은 *H. pylori* 배양액을 16,000×g에서 20분 동안 원심분리하여 상층액을 취하고 상층액의 단백질 성분은 100% 포화 ammonium sulfate를 이용하여 침전시켰다. 16,000×g에서 15분 동안 원심분리하여 얻은 침전물은 phosphate-buffered saline(PBS)으로 부유시켜 dialysis membrane(molecularporous membrane, m.w. cutoff 12,000~14,000)으로 투석하고 0.2 µm로 여과(Gelman, USA)하여 -70°C에 보관하여 사용하였다.

**세포독성 측정** - 세포독성실험은 MTT assay로 실시하였다. 실험에 사용한 KATO III 세포수는 세포 농도에 따른 지수 곡선에서 흡광도가 0.6~0.7인 부분의 세포농도를 적정 세포의 수로 하여 본 실험에 사용하였다. KATO III 세포(9×10<sup>4</sup> cells/well)를 96-well plate에서 24시간 배양한(37°C, 5% CO<sub>2</sub>) 후, 각 농도의 생약혼합물 추출액, *H. pylori* 또는 *H. pylori* toxin을 세포에 처리하여 24시간 동안 반응시켰다. 20 µl MTT 용액(5 mg/ml PBS)과 180 µl의 RPMI 1640 배양액을 각각의 well에 첨가한 후 4시간 동안 MTT 환원반응을 유도하였다. 배양액을 원심분리(450×g, 10 min)한 후, 상층액을 버리고 DMSO와 ethanol 혼합액으로 formazan 결정을 용해한 후 microplate reader(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시료에 의한 세포의 생존율은 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

세포의 생존율(%) =

(시료 처리한 세포의 흡광도/대조군 세포의 흡광도) × 100

**Interleukin-8 생성 측정** - Huang 등<sup>12)</sup>의 방법으로 실시하였으며, 간단히 설명하면 KATO III(2×10<sup>5</sup> cells/well)을 24-well tissue culture plate에서 48시간 배양한 후 *H. pylori* 와 KATO III의 비가 1:1, 10:1 그리고 100:1이 되게 하여 각 시간별로 반응시키고 원심분리하여 얻은 상층액으로 quantitative sandwich enzyme immunoassay(R & D, Minneapolis, MN, USA) technique으로 IL-8을 정량하였다. 즉, 상층액 50 µl를 IL-8에 특이적인 monoclonal antibody로 coating된 well에 100 µl의 assay diluent와 100 µl의 conjugate와 혼합하여 2시간 30분 동안 실온에서 반응시켰다. 그리고 각 well당 400 µl의 washing buffer로 6번 세척하고 200 µl의 기질과 30분 동안 실온의 차광된 상태에서 반응시킨 후, 50 µl의 반응정지액을 가하여 반응을 중단시켰다. 450 nm에서 흡광도를 읽어 IL-8 표준정량곡선을 참조하여 IL-8

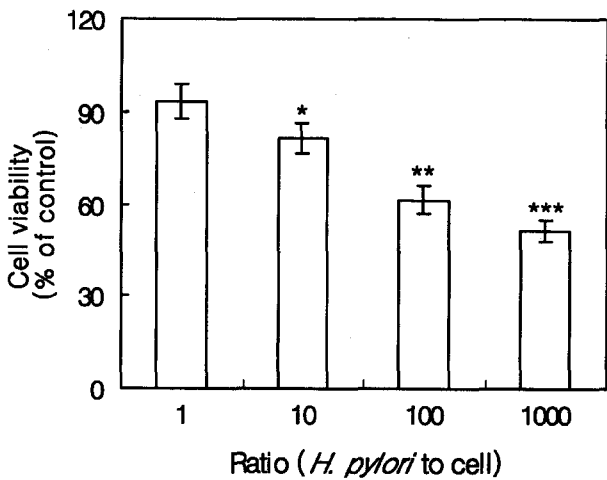
합량을 환산하였다.

**통계학적 처리** - 실험결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며, 실험에 대한 통계적 유의성 검정은 Student's *t*-test를 수행하여 결정하였다.

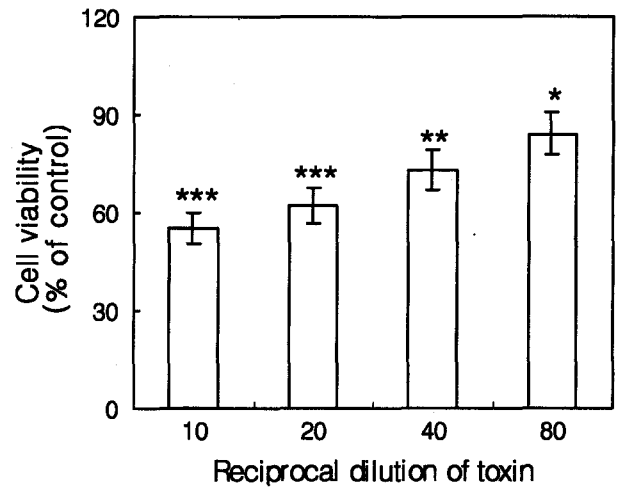
**결 과**

**KATO III 세포독성에 미치는 생약혼합물의 영향** - *H. pylori*가 위암세포주 KATO III의 세포생존율에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 *H. pylori*를 세포에 처리한 결과, 세균의 수에 비례하여 세포의 생존율이 감소하여 세균 대 세포

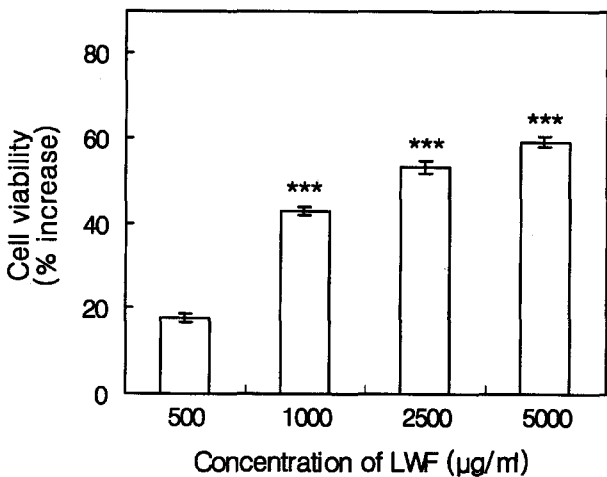
비 1:1에서 무처리군의 생존율의 93.5%, 10:1에서 81.6%, 100:1에서 61.2% 및 1,000:1에서 51.4%로 세포생존율 감소 효과가 있었다(Fig. 1). 이 결과에 의하여 세균 대 세포 수의 비 1,000:1 처리에 의하여 세포생존율이 감소된 위세포주에 LWF가 미치는 효과를 측정된 결과, LWF 농도의존적으로 생존율 증가효과가 있어서 1,000 µg/ml 처리에 의하여 42.8%(*p*<0.005), 2,500 µg/ml에서 53.1%(*p*<0.005), 5,000 µg/ml에 의하여 59.1%(*p*<0.005) 증가하여 유의성 있는 생존율 증가효과를 측정할 수 있었다(Fig. 2). 또한 ammonium sulfate 침전으로 분리한 toxin에 의해서도 KATO III 세포의 생존율이 감소하였으며(Fig. 3), toxin에 의해 감



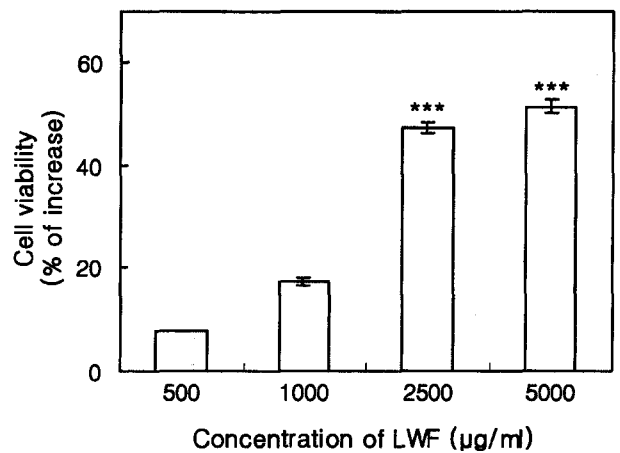
**Fig. 1.** Effect of *H. pylori* on viability of human gastric epithelial cells. Data shown are mean values with bars indicating the SD of the mean (n=3). \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.005 as compared to control.



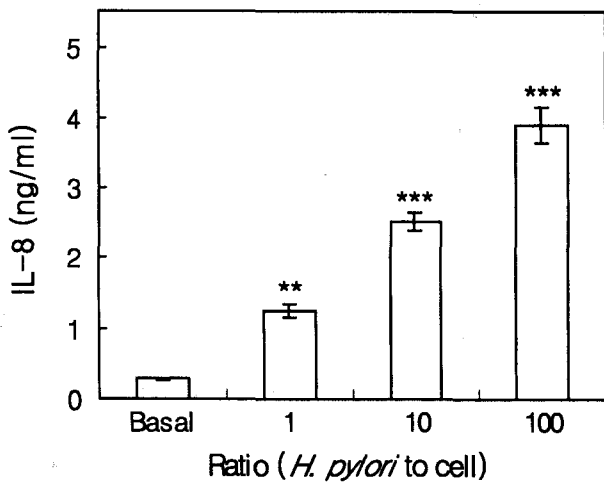
**Fig. 3.** Effect of *H. pylori* toxin on viability of human gastric epithelial cells. Data shown are mean values with bars indicating the SD of the mean (n=3). \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.005 as compared to control.



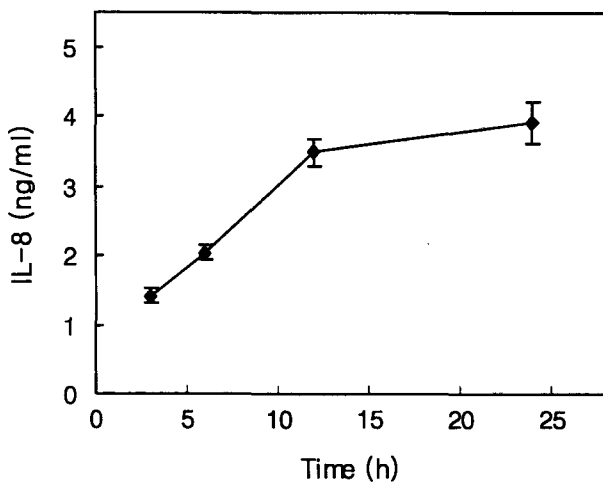
**Fig. 2.** Effect of LWF on viability of *H. pylori*-treated human gastric cells. The values are mean SD (n=3). \*\*\**p*<0.005 as compared to control.



**Fig. 4.** Effect of LWF on viability of *H. pylori*-treated human gastric cells. The values are mean±SD (n=3). \*\*\**p*<0.005 as compared to control.



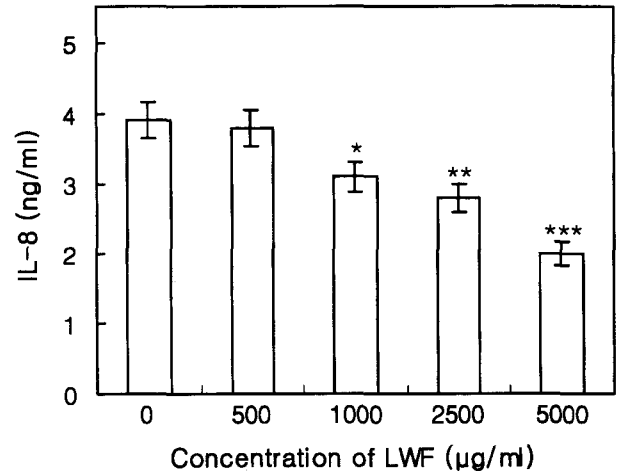
**Fig. 5.** Production of IL-8 from KATO III cells in response to *H. pylori*. KATO III cells were cocultured with *H. pylori* at a ratio of 1, 10, and 100 bacteria : 1 KATO III cell for 24 h. Basal represents the production of IL-8 from the unstimulated cells. The values are mean±SD (n=3). \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.005 as compared to control.



**Fig. 6.** Time course effect of *H. pylori* stimulation on the production of IL-8 from KATO III cells.

소한 세포생존율이 LWF에 의해 증가함을 측정할 수 있었다(Fig. 4).

**KATO III 세포에 의한 interleukin-8 생성** - KATO III 세포는  $0.280 \pm 0.016$  ng/ml의 IL-8을 분비하였으며 *H. pylori* 처리에 의하여 IL-8의 분비가 증가하고 균의 수가 증가할수록 사이토카인의 생성량이 증가하였다(Fig. 5). 즉, 균과 세포수의 비 10:1과 100:1에서는 각각 무처리군에 비해 약 9배와 14배 증가하였다. 그리고 *H. pylori*에 의한 KATO III 세포의 시간별 IL-8 분비를 살펴본 결과, 균처리 3시간에서 IL-8 분비가 시작되어 12시간과 24시간에 각각  $3.49 \pm 0.24$



**Fig. 7.** Effect of LWF on *H. pylori*-stimulated IL-8 production from KATO III cells. Data shown are mean values with bars indicating the SD of the mean (n=3). \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.005 as compared to control.

와  $3.91 \pm 0.25$  ng/ml이 분비되어 거의 plateau에 이르렀다(Fig. 6). 그러므로 본 논문의 실험에서는 *H. pylori* 처리시간을 24시간으로 하여 실험을 진행하였다.

IL-8 분비 자극을 위한 균성분의 효과를 살펴보기 위하여 *H. pylori*를 proteinase K로 처리한 후 KATO III 세포에 처리시 IL-8 분비가 무처리군의 66.1%로 사이토카인 생성 억제현상을 관찰할 수 있었다.

다음으로 *H. pylori* 처리에 의해 증가한 IL-8의 분비에 LWF가 미치는 영향을 살펴본 결과, 농도의존적으로 IL-8의 분비 억제효과를 측정할 수 있었으며, 특히 1,000, 2,500과 5,000 µg/ml에서는 유의성 있는 억제효과가 있었다(Fig. 7).

## 고 찰

*In vitro*에서 *H. pylori*가 위 상피세포의 증식을 억제한다는 보고들이 있었다.<sup>13,14</sup> 특히 Leunk 등<sup>11</sup>은 urease 외에 *H. pylori*가 생산해 낸 단백질이 세포독성에 영향이 있다고 보고하였으며, 또한 urease에 의해 urea에서 생성된 암모니아가 세포독성의 원인이라는 보고도 있었다.<sup>15</sup> 근래에는 *H. pylori* 단백질 성분의 독성은 세포의 공포형성을 유도하며 암모니아는 세포사멸을 유발하는 것으로 알려져 있고, 공포형성은 세포에 비치사적이나 암모니아에 의해 회복될 수 없는 세포손상이 일어날 수 있으므로 *H. pylori*의 독성 성분과 urease에 의해 *in vitro*에서의 세포사멸 현상이 나타나는 것으로 보인다. 또한 독성생성 균주가 만성위염 환자보다 소화성 궤양 환자에서 더 많이 분리되므로 이러한 현상이 *in vivo*에서의 소화성 궤양의 발생동안에도 일어날 가

능성이 있다. 본 연구결과에서의 LWF의 위 상피세포 생존율 증가효과는 LWF가 *H. pylori*에 의해 억제된 위세포 증식의 회복에 직접적으로 영향을 미치거나 urease나 공포형성 독소의 활성 억제에 의해 세포생존율을 증가시킨 것으로 보인다.

한편 *H. pylori* 감염은 조직의 손상과 함께 점막의 염증성 사이토카인들 IL-6, IL-8과 TNF- $\alpha$ 의 증가현상이 나타난다는 보고들이 있었다.<sup>5,16,17</sup> 본 연구 결과에서도 *H. pylori*와 위상피세포의 상호작용에 의해 IL-8이 생성되었다. 이는 RT-PCR 분석에 의하여 KATO III 세포가 *H. pylori*에 반응하여 IL-8 mRNA의 생성이 증가됨을 발표한 연구 결과<sup>12</sup>)와 일치하였다. 또한 proteinase K로 처리한 *H. pylori*가 KATO III 세포의 IL-8 생성에 미치는 영향을 살펴본 결과, 처리하지 않은 대조군의 66.1%로 완전한 억제현상이 일어나지 않았으므로 IL-8을 유도하기 위해서는 살아있는 세균과 세포 사이의 접촉이 필요하거나 균의 단백질 성분 이외에 lipopolysaccharide나 exopolysaccharide가 관여하였을 가능성이 있다.

IL-8은 단핵구, 내피세포, 위상피세포에서 분비되며,<sup>18</sup> 중성구와 T세포를 활성화시킴으로써 병원균의 제거를 위한 세포의 방어기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 위 상피세포의 IL-8 분비가 점막표면의 세균침입에 대한 급성 염증현상의 초기반응이란 보고가 있었으며,<sup>20</sup> 면역형광분석법에 의하면 사이토카인은 *H. pylori* 감염 후 위점막의 상피와 점막고유층(lamina propria)에 위치해 있는 것으로 관찰되었다.<sup>21</sup> 그러므로 IL-8은 *H. pylori* 감염에 의한 점막손상의 원인이 되는 중요한 염증반응의 매개자이다.

위 상피세포는 사이토카인 반응체계에 관여하며 *H. pylori*에 감염된 환자의 위 상피세포는 HLA class II를 발현한다<sup>22</sup>)는 것이 보고 되었으므로, 상피세포가 *H. pylori* 감염에 대한 점막의 방어기능이 있음을 시사한다. 점막의 사이토카인은 점막의 대식세포 같은 염증세포와 상피세포 사이의 조절작용에 의해 염증의 정도와 상피세포의 퇴화를 조절할 것이다. 그래서 활성화된 점막 대식세포에 의해 분비된 IL-1이나 TNF- $\alpha$ 는 위세포의 IL-8 분비를 증가시키고 IL-4나 transforming growth factor- $\beta$ 는 IL-8 분비를 감소시킬 것이다. 즉, *H. pylori* 균은 위점막의 항상성을 변화시켜 proinflammatory와 anti-inflammatory 사이토카인의 불균형을 유도하여 염증이나 질병상태를 유도한다. 그러므로 본 논문의 결과에 의하면 LWF가 *H. pylori*에 의해 증가된 IL-8 생성을 감소하는 효과가 있었는데 이는 LWF가 위상피세포의 anti-inflammatory cytokine의 분비를 자극하여 IL-8의 생성을 억제한 것으로 보이며, 더 나아가 위점막세포의 IL-8 생성 억제에 의해 *H. pylori* 감염에 의한 위점막세포의 손상도 방지할 수 있을 것이다.

## 인용문헌

- Blaser, M. J. (1992) Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* **102**: 720-727.
- Lee, A., Fox, J. and Hazell, S. (1993) Pathogenicity of *Helicobacter pylori*: a perspective. *Infect. Immun.* **61**: 1601-1610.
- Leunk, R. D., Johnson, P. T., David, B. C., Kraft, W. G. and Morgan, D. R. (1988) Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* **26**: 93-99
- Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M., Petracca, R., Burroni, D., Macchia, G., Massone, A., Papini, E., Xiang, Z. and Figura, N. (1993) Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 5791-5795.
- Crabtree, J. E., Shallcross, T. M., Heatley, R. V. and Wyatt, J. I. (1991) Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* **32**: 1473-1477.
- Noach, L. A., Bosma, N. B., Jansen, J., Hoek, F. J., van Deventer, S. J. H. and Tytgat G. N. J. (1994) Mucosal tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* **29**: 425-429.
- Mai, U. E. H., Perez-Perez, G. I., Allen, J. B., Wahl, S. M., Blaser, M. J. and Smith, P. D. (1992) Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J. Exp. Med.* **175**: 517-525.
- Tufano, M. A., Rossano, F., Catalanotti, P., Liguori, G., Capasso, C., Ceccarelli, M. T. and Marinelli, P. (1994) Immunobiological activities of *Helicobacter pylori* porins. *Infect. Immun.* **62**: 1392-1399.
- Birkholz, S., Knipp, U., Nietzki, C., Adamek, R. J. and Opferkuch, W. (1993) Immunological activity of lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* on human peripheral mononuclear blood cells in comparison to lipopolysaccharides of other intestinal bacteria. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **6**: 317-324.
- Crabtree, J. E., Farmery, S., Lindley, I. J. D., Peichl, P. and Tompkins, D. S. (1993) Cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* induce IL-8 production by gastric epithelial cells. *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* **56**(Suppl.): 48.
- Leunk, R. D., Johnson, P. T., David, B. C., Kraft, W. G. and Morgan, D. R. (1988) Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* **26**: 93-99.
- Huang, J., O'toole, P. W., Doig, P. and Trust, T. J. (1995)

- Stimulation of interleukin-8 production in epithelial cell lines by *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* **63**: 1732-1738.
13. Nakajima, N., Kuwayama, H., Tanaka, N., Nakajima, M., Eastwood, G. L. (1990) *Campylobacter pylori* filtrate inhibits human epithelial growth factor-stimulated gastric epithelial proliferation *in vitro*. [Abstract] *Gastroenterology* **98**: A94.
  14. Wagner, S., Beil, W., Mai, U. E. H., Lohmuller, M. and Manns, M. (1994) Cocultivation of human gastric epithelial cells and *H. pylori*: an *in vitro* model for the initial step in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* **106**: A791
  15. Smoot, D. T., Mobley, H. L. T., Chippendale, G. R., Lewison, J. F. and Resau, J. H. (1990) *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect. Immun.* **58**: 1992-1994.
  16. Crabtree, J. E., Peichl, P., Wyatt, J. I., Stachl, U. and Lindly, I. J. D. (1993) Gastric interleukin-8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Immunol.* **37**: 65-70.
  17. Gionchetti, P., Vaira, D., Campieri, M., Holton, J., Menegatti, M., Belluzzi, A., Bertinelli, E., Ferretti, M., Brignolac, C. and Miglioli, M. (1994) Enhanced mucosal interleukin-6 and -8 in *Helicobacter pylori*-positive dyspeptic patients. *Am. J. Gastroenterol.* **89**: 883-887.
  18. Baggolini, M., Waltz, A. and Kunkel, S. L. (1989) Neutrophil-activating peptide-I/interleukin-8. a novel cytokine that activates neutrophils. *J. Clin. Invest.* **84**: 1045-1049.
  19. Oppenheim, J. J., Zachariae, C. O. C., Mukaiada, N. and Matsushima K. (1991) Properties of the novel proinflammatory supergene intercrine cytokine family. *Annu. Rev. Immunol.* **9**: 617-648.
  20. Eckmann, L., Kagnoff, M. F. and Fierer, J. (1993) Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry. *Infect. Immun.* **61**: 4569-4574.
  21. Crabtree, J. E., Wyatt, J. I., Trejdosiewicz, L. K., Peichl, P., Nichols, P. H., Ramsay, N., Primrose, J. N. and Lindly, I. J. D. (1994) Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J. Clin. Pathol.* **47**: 61-66.
  22. Scheynius, A. and Engstrand, L. (1991) Gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori*-associated gastritis expressed HLA-DR but not ICAM-1. *Scand. J. Immunol.* **33**: 237-241.

(2002년 4월 1일 접수)